

B-504/F7-PC1

PCT/JP99/06082

09/830159

22.11.99

FU

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 06 DEC 1999

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1998年10月30日

JP99/6082

出 願 番 号
Application Number:

平成10年特許願第310226号

出 願 人
Applicant(s):

味の素株式会社

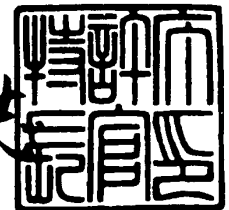
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 6月11日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

山 佐 建 志



出証番号 出証特平11-3037789

【書類名】 特許願

【整理番号】 98-205

【提出日】 平成10年10月30日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A23L 1/236

【発明の名称】 安定性に優れたアスパルテーム誘導体結晶の晶析方法

【請求項の数】 2

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

 【氏名】 河原 滋

【発明者】

 【住所又は居所】 三重県四日市市大字日永1730番地 味の素株式会社
東海工場内

 【氏名】 岸下 明弘

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

 【氏名】 長嶋 一孝

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

 【氏名】 竹本 正

【特許出願人】

 【識別番号】 000000066

 【氏名又は名称】 味の素株式会社

 【代表者】 江頭 邦雄

 【電話番号】 03-5250-8178

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011202

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】安定性に優れたアスパルテーム誘導体結晶の晶析方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水もしくは水と低級アルコールの混合物を晶析溶媒として用い、少なくとも 6.0° 、 24.8° 、 8.2° 及び 16.5° の回折角度 (2θ 、CuK α 線)において回折X線の特有のピークを示す N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステル結晶を種結晶として添加し、安定性に優れた前記結晶を優先的に析出せしめることを特徴とする N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの晶析法。

【請求項2】 低級アルコールがメタノールである請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、高甘味度甘味物質 N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの、安定性に優れた結晶の製造方法に関するものである。因みに、L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルは、周知の通り、既に商業化の確立されたアミノ酸系高甘味度甘味料の一種で APM もしくは アスパルテーム と略称されている。従って、本発明に係わる前記甘味物質は、APM または アスパルテーム の誘導体と考えることができる。そこで以下、これを、N-(3,3-ジメチルブチル)-APM と略記する。また、この甘味物質は、文献によっては NM (ネオテーム Neotame) と略称されていることもある。

【0002】

【従来の技術】

N-(3,3-ジメチルブチル)-APM は、甘味効力が、重量比でアスパルテーム の少なくとも 50 倍であり、シュクロース (食卓砂糖) の約 1000 倍であるため、非常に強力な甘味剤を構成することができる。

【0003】

甘味剤は、主として、食品中に使用して人によって消費されることを目的とするものであるので、不純物や分解物を事実上含まない高純度のものを得ることができるような手法で製造されなければならない。また、N-(3, 3-ジメチルブチル)-APMのような比較的分解しやすい甘味剤の場合には、製品出荷後の分解を防ぐために、何らかの工夫が必要である。

【0004】

そこで、本発明者等は、N-(3, 3-ジメチルブチル)-APMを適当な結晶型に制御することで、製品としての安定性を増すことができなかつたと考えた。

【0005】

既に知られているN-(3, 3-ジメチルブチル)-APMの結晶構造は、WO95/30689にIRスペクトルデータとして記載されている。また、本発明者等は、この結晶は、単結晶構造解析の結果、1水和物であり、粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも 6.0° 、 24.8° 、 8.2° 、 16.5° の回折角度(2θ 、CuK α 線)において回折X線の特有のピークを示すことを確認した。そして、本発明者等は、便宜上この結晶をA型結晶と称することにした。

【0006】

一方、N-(3, 3-ジメチルブチル)-APMの製法に関しては、US5, 728, 862にも記載されている。ここでは、メタノールと水を用いた晶析により、結晶を自然起晶させることによって、高純度(97% HPLC)のN-(3, 3-ジメチルブチル)-APMを得ている。

【0007】

そこで、本発明者がUS5, 728, 862記載の実施例1を追試したところ、純度に関しては再現性があることが確認された(98% HPLC)ものの、A型晶の生成を確認することは出来なかつた。

【0008】

即ち、湿結晶の状態、少なくとも 5.1° 、 21.1° 、 21.3° 及び8

．3°の回折角度（2θ、CuKα線）において回折X線の特有のピークを示した。このときの粉末X線回折図を図1に示す。以下、このものをB型結晶と称することにする。

【0009】

さらに、US5,728,862記載の実施例1に従って上で得られたB型結晶を乾燥させると、少なくとも5.6°、8.4°、17.1°、18.8°の回折角度（2θ、CuKα線）において回折X線の特有のピークを示す結晶が得られた。このときの粉末X線回折図を図2に示す。この結晶の水分量をカールフィッシャー法で測定したところ、0.6重量%であった。以下、このものをG型結晶と称することにする。

【0010】

次に、得られたG型結晶とA型結晶における、N-（3，3-ジメチルブチル）-APMの安定性試験を、70°Cにおいて実施した。その結果、160時間後には、G型結晶ではN-（3，3-ジメチルブチル）-APMの残存率が34wt%であったのに対して、A型結晶では94wt%であったことから、A型結晶の方がN-（3，3-ジメチルブチル）-APMが安定に存在することが示唆された。このときの保存時間と、N-（3，3-ジメチルブチル）-APMの残存率との関係を表1に示す。

【0011】

【表1】

70°Cにおける安定性試験

	経過時間 (hrs.)		
	0	52	160
結晶型	残存率 (wt%)	残存率 (wt%)	残存率 (wt%)
A	95	95	94
G	96	87	34

【0012】

このように、US5,728,862の実施例1は、A型結晶と比較すると安定性に劣る、N-（3，3-ジメチルブチル）-APMのG型結晶が得られる

ことが判明した。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

上に述べてきたように、安定性に優れたN-(3,3-ジメチルブチル)-APMのA型結晶を、低級アルコール/水混合溶媒から晶析によって、安定的に且つ簡便に製造する手法はまだ十分には確立されていない。

【0014】

そこで、本発明の課題は、高甘味度甘味料であるN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの安定性に優れたA型結晶を、低級アルコール/水混合溶媒からの晶析によって、安定的に且つ簡便に製造する手法を提供することである。

【0015】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、上記課題を解決するために鋭意検討した。その結果、水もしくは水/低級アルコール混合溶媒系でN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの晶析を行うときに、A型結晶を種結晶として用いることで、析出する結晶の結晶型を目的のA型結晶に制御できるという事実を見だし、本発明を完成するに至った。

【0016】

【発明の実施の形態】

本発明において用いることができる低級アルコール溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール等であり、さらに好ましくはメタノールである。

【0017】

本発明では、溶液に対する低級アルコールの含量について特に制限はないが、アルコール濃度が高すぎると結晶が析出しにくくなることから、溶液全体に対して35重量%以下が望ましい。

【0018】

本発明において、A型結晶を種結晶として加える温度は、その温度で溶液に過飽和が架かっている限りにおいて特に限定はないが、好ましくは20°C以上であり、更に好ましくは25°C以上である。

【0019】

加える種結晶としてのA型結晶の量は特に限定はないが、溶質の重量に対して0.2～30%が好ましい。

【0020】

加える種結晶としてのA型結晶の形態に特に限定はないが、固体若しくはスラリー溶液として添加するのが望ましい。また、連続晶析において、残存するスラリーをそのまま種結晶として用いるのも良い方法である。

【0021】

本発明は、バッチ晶析、連続晶析、攪拌晶析、静置晶析等の晶析操作の如何に係わらず適用できることは言うまでもない。

【0022】

本発明において、結晶を濾取する前に何℃まで冷却するかについては、特に限定はない。

【0023】

N-(3,3-ジメチルブチル)-APMのA型の湿結晶を得た後に、乾燥させることによって、水分量が3～6重量%の乾燥A型結晶を得るための装置には特別の制限はなく、通気乾燥機、流動乾燥機、真空乾燥機、スプレードライヤー、マイクロドライヤー等を広く用いることができる。

【0024】

【実施例】

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

【0025】

【参考例1】：N-(3,3-ジメチルブチル)-APMの調製

ガス状の水素を液体槽へ極めて良好に移行することが確実にできるような攪拌羽根を装備した反応容器の中へ、攪拌しながら連続的に以下のものを投入した。即ち、イオン交換水550mL、メタノール1100mL、アスパルテーム61g、10%パラジウム炭素20g、及び3,3-ジメチルブチルアルデヒド19gである。

【0026】

上記混合物を室温下で攪拌しながら、流速200 mL/分で水素ガスを導入した。反応の進行を、反応混合物をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で生成物を分析することによってモニターした。6時間の反応の後、窒素ガス気流で反応容器を満たし、触媒を微細孔フィルター（0.50 μ m）で濾過した。得られた濾過液（1460 g）を分析した結果、N-（3, 3-ジメチルブチル）-APMの生成量は64 g（収率は85%）であった。

【0027】

次に、この濾過液を514 gまで濃縮したところ、結晶が析出した。得られたスラリー溶液を70°Cで加熱して結晶を溶解させた後、溶液中のメタノール含量をガスクロマトグラフィーによって分析したところ8.15重量%であった。

【0028】

続いて、このN-（3, 3-ジメチルブチル）-APMの均一溶液を70°Cから徐々に冷却し、40°Cで1時間保持して自然起晶させた。

【0029】

得られたスラリー溶液を5°C/時間の冷却速度で5°Cまで冷却した。続いて、そのままの温度で一晩熟成させた後に結晶を濾取した。次に、上記記載の湿結晶を減圧下、50°Cで結晶中の水分量が5.8重量%になるまで乾燥させたところ、58 g（収率72%：HPLC純度97%）のN-（3, 3-ジメチルブチル）-APMが得られた。

【0030】

【実施例1】

参考例1によって得られたN-（3, 3-ジメチルブチル）-APMを22 g、三つ口フラスコに入れた。続いて、メタノールと水をそれぞれ22 g、104 g加えた後に、70°Cに加熱して完全に結晶を溶解させ、溶液全体に対するメタノールの含量が15重量%であるような溶液を調製した。この容器に攪拌羽根、及び温度計等を装備し、25°Cのウォーターバスに浸けて溶液を冷却した。実液温度が28°Cのときに0.4 gのA型結晶を種結晶として添加した。このまま25°Cのウォーターバスで結晶を2時間熟成させた後に、結晶を濾取し

た。

【0031】

得られた湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定したところ、少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度（2 θ 、CuK α 線）において回折X線の特有のピークを示したことから、A型結晶であった。このときの粉末X線回折図を図3に示す。

【0032】

続いて、この湿A型結晶を減圧下、50°Cで結晶中の水分が4.5%になるまで乾燥させて、乾燥A型結晶を得た。このときの粉末X線回折図を図4に示す。

【0033】

【比較例1】

実施例1と全く同じ溶液を25°Cのウォーターバスに浸けたところ、実液温度が25°Cのときに自然起晶した。このまま25°Cのウォーターバスで結晶を2時間熟成させた後に、結晶を濾取した。

【0034】

得られた湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。その結果、少なくとも5.2°、8.4°、10.2°、18.2°の回折角度において回折X線の特有のピークを示したことから、このものはB型結晶であった。

【0035】

【実施例2】

実施例1と同様にして、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMを8.0g、メタノールと水をそれぞれ24.2g、129.4g加え、70°Cに加熱して完全に結晶を溶解させ、溶液全体に対するメタノールの含量が15重量%であるような溶液を調製した。続いて、この溶液を20°Cのウォーターバスに浸け、実液温度が22°Cになったときに、0.16gのA型結晶を種晶として添加した。そのまま20°Cのウォーターバスで2時間、結晶を熟成させた後に、結晶を濾取した。

【0036】

得られた湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。その結果、得られた湿結晶はA型結晶であった。その後、得られた湿結晶を実施例1と同様にして乾燥させ、乾燥A型結晶を得た。

【0037】

【比較例2】

実施例2と同じ溶液を、20°Cのウォーターバスに浸けたところ、実液温度が21°Cになったときに自然起晶した。このまま20°Cのウォーターバスで2時間熟成させた後に、結晶を濾取した。

【0038】

得られた湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。その結果、得られた湿結晶はB型結晶で、A型結晶を確認することはできなかった。

【0039】

【発明の効果】

N-(3,3-ジメチルブチル)-APMのA型結晶を種結晶として加えることで、高甘味度甘味料であるN-(3,3-ジメチルブチル)-APMの安定性に優れた結晶を、低コスト且つ簡便に製造することができた。

【図面の簡単な説明】

【図1】

B型結晶の粉末X線回折図である。

【図2】

G型結晶の粉末X線回折図である。

【図3】

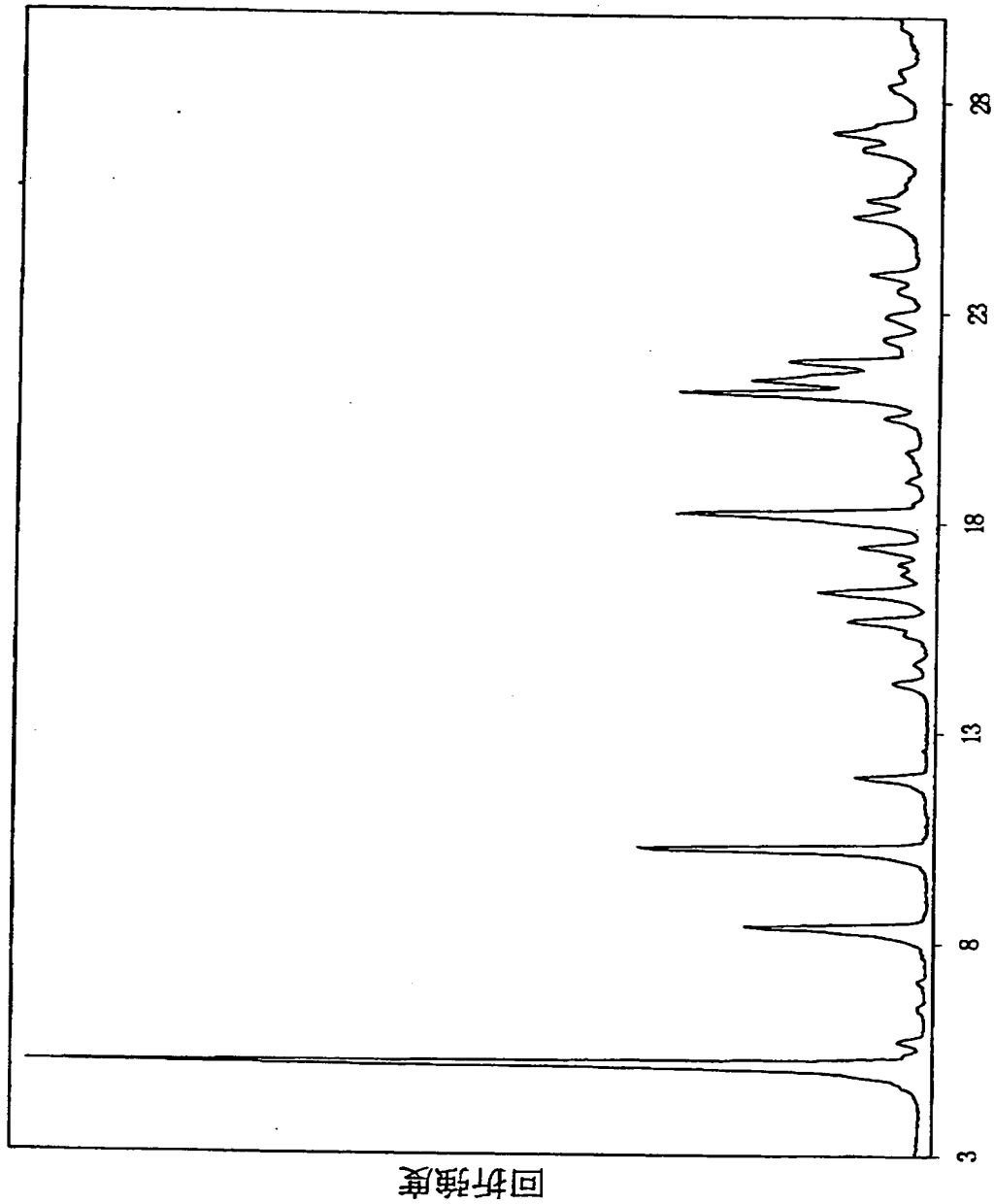
湿A型結晶の粉末X線回折図である。

【図4】

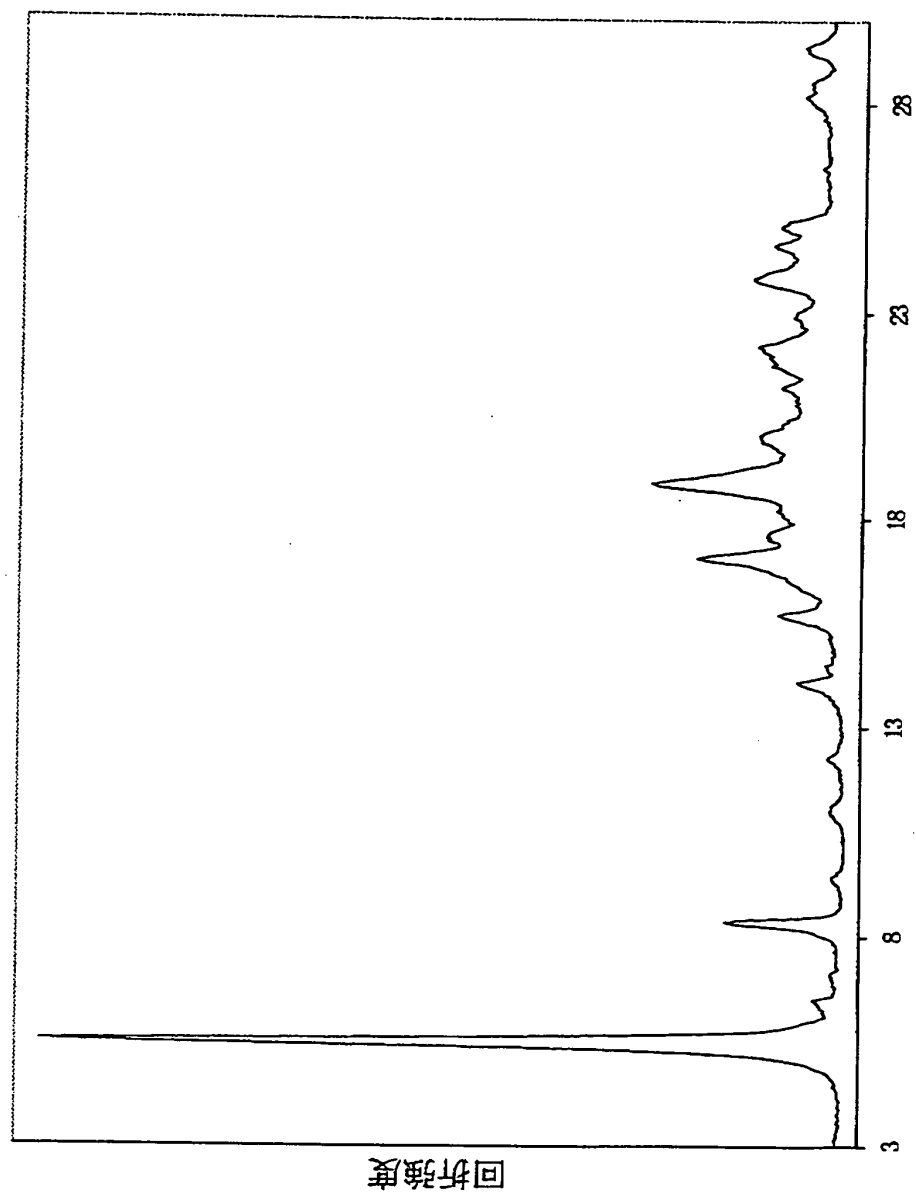
乾燥A型結晶の粉末X線回折図である。

【書類名】 図面

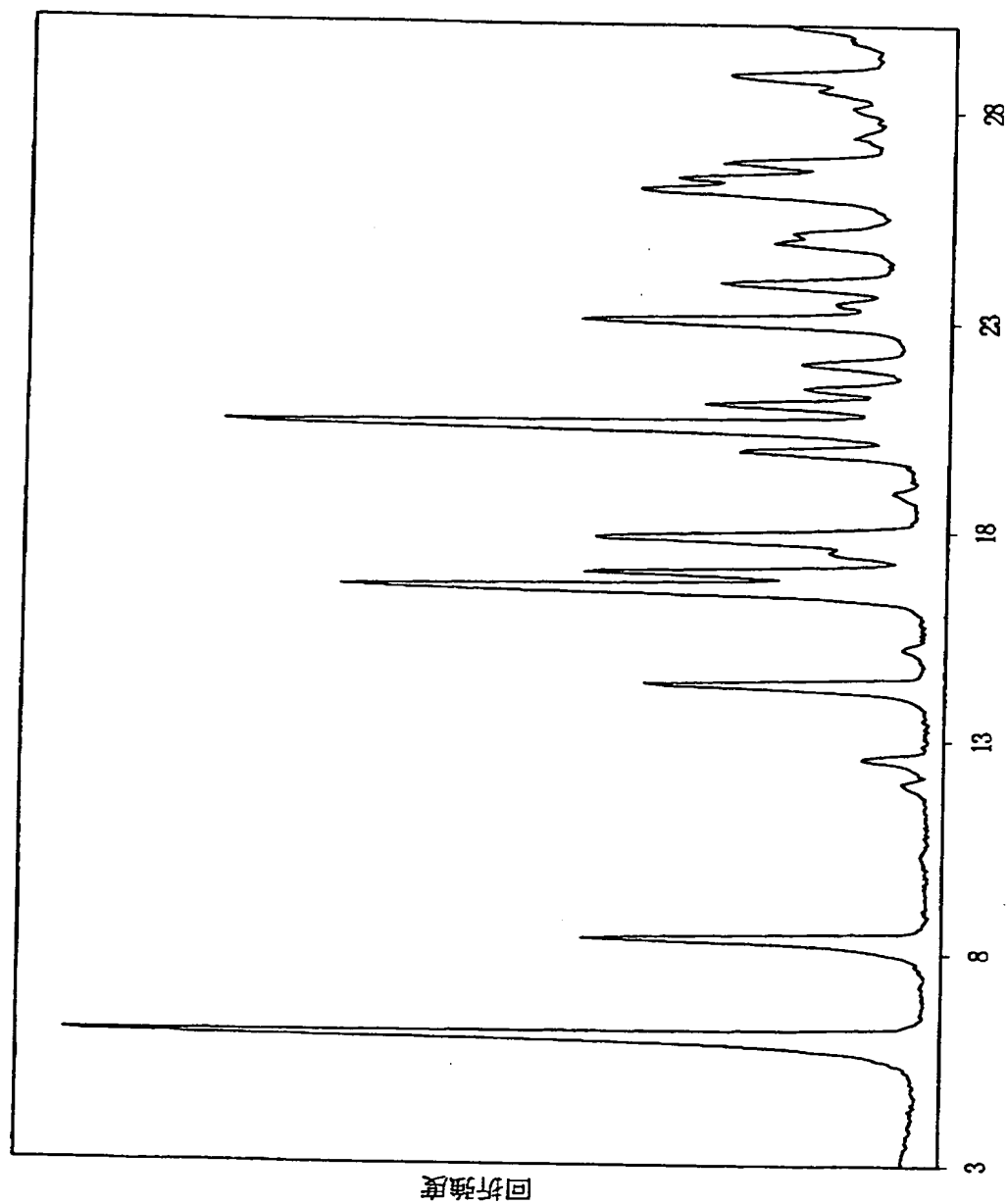
【図1】



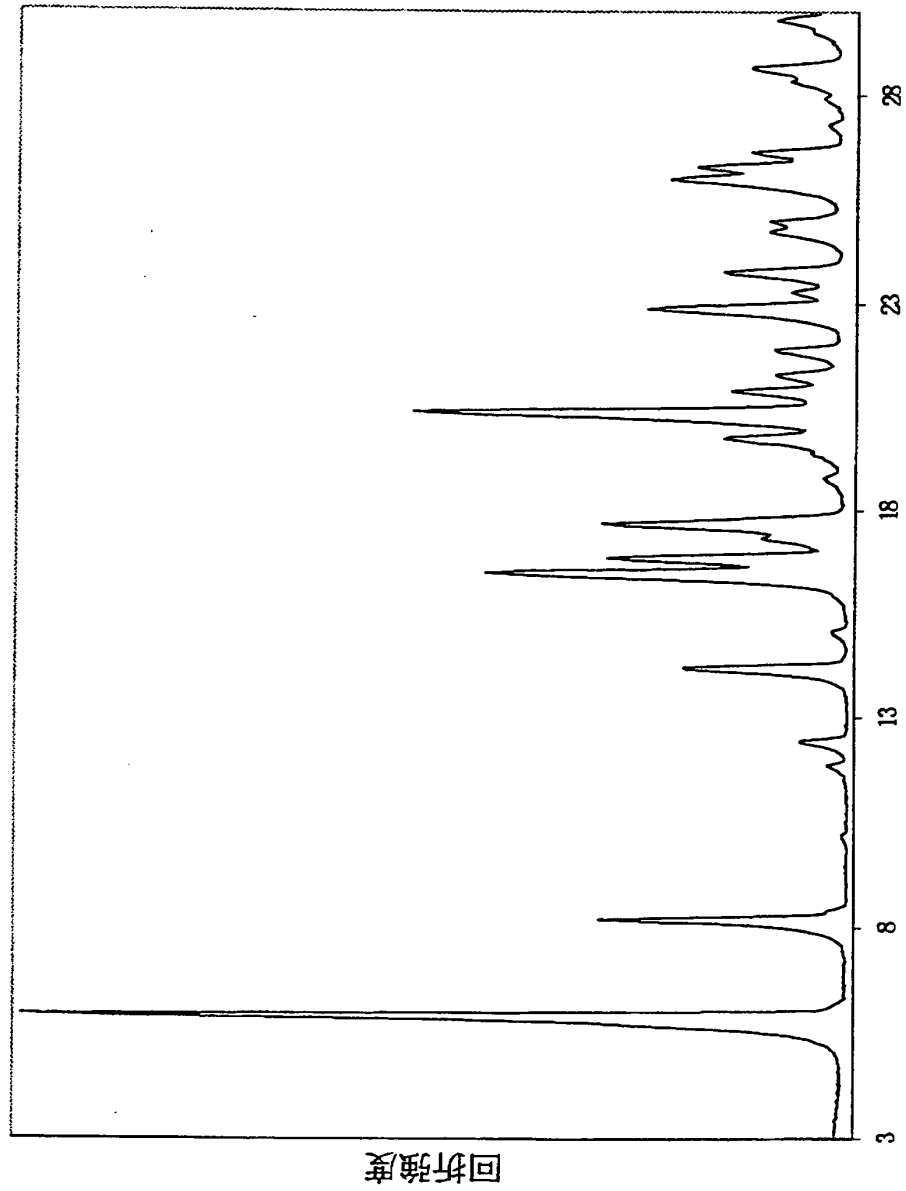
【図2】



【図3】



【図4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安定性に優れたN-(3,3-ジメチルブチル)-APM結晶を低コストで且つ安定的に得る。

【解決手段】 N-(3,3-ジメチルブチル)-APM結晶を晶析する際、水もしくは水と低級アルコールの混合物を晶析溶媒として用い、少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度(2θ、CuKα線)において回折X線の特有のピークを示すN-(3,3-ジメチルブチル)-APM結晶を種結晶として添加し、安定性に優れた前記結晶を優先的に析出せしめる。

【選択図】 なし

【書類名】	職権訂正データ
【訂正書類】	特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】	申請人
【識別番号】	000000066
【住所又は居所】	東京都中央区京橋1丁目15番1号
【氏名又は名称】	味の素株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000066]

1. 変更年月日 1991年 7月 2日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都中央区京橋1丁目15番1号
氏 名 味の素株式会社